FACULTE de MEDECINE de Paris-Créteil

ANNEE 1971 N° 35

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

P A R

Michèle DENIAU née BONNET
le 26 avril 1942
Attachée assistante au Laboratoire de PARASITOLOGIE
de la Faculté de Médecine de Paris-Créteil

PRESENTEE ET SOUTENUE LE :

L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE

Sa place dans la pathologie du transplanté

PRESIDENT DE THESE : MONSIEUR LE PROFESSEUR GOLVAN

FACULTE de MEDECINE de Paris-Créteil

ANNEE 1971 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

P A R

Michèle **DENIAU** née BONNET
le 26 avril 1942
Attachée assistante au Laboratoire de PARASITOLOGIE
de la Faculté de Médecine de Paris-Créteil

PRESENTEE ET SOUTENUE LE :

L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE

Sa place dans la pathologie du transplanté

PRESIDENT DE THESE : MONSIEUR LE PROFESSEUR GOLVAN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI

A MES ENFANTS

avec tout mon amour.

A MON MARI

A MES ENFANTS

AVEC TOUT MON AMOUR.

A MES PARENTS

Ils ont su me guider et m'encourager
tout au long de mes études.
Qu'ils trouvent ici un témoignage de profonde
affection et ma gratitude.

A MA GRAND-MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SOEUR

avec toute mon affection

A MES PARENTS

Ils ont su me guider et m'encourager
tout au long de mes études.
Qu'ils trouvent ici un témoignage de profonde
affection et ma gratitude.

A MA GRAND-MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SOEUR

Avec toute mon affection

A notre Oncle Monsieur le Professeur A. LEMARIEY.

Il nous a toujours témoigné une grande affection.
Qu'il trouve ici l'expression de notre tendresse
et de notre déférence.

A notre Oncle Monsieur le Professeur A. LEMARIEY.

Il nous a toujours témoigné une grande affection.
Qu'il trouve ici l'expression de notre tendresse
et de notre déférence.

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Y.J. GOLVAN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Biologiste des hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
C'est avec une grande gentillesse qu'il nous a accueillie dans son service.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A monsieur le Professeur agrégé R. HOUIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris-Créteil

Il a guidé nos premiers pas dans la discipline et a su nous donner les meilleurs conseils.
Son dynamisme nous a toujours stimulée
Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé G. GENTILINI

Il a eu l'extrême confiance de mettre un dossier à notre disposition.
Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur H. BROCARD

Qui nous a reçu dans son service et nous a prodigué ses conseils.
Qu'il veuille accepter ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur H. BLOCH-MICHEL

Qui nous a accueilli avec une extrême gentillesse et nous a permis d'étudier un dossier.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur J. BIGUET

Il a eu l'extrême bonté de nous communiquer
des résultats de recherche inédits
Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements
les plus vifs.

A Monsieur le Docteur F. LANCASTRE

Chef de travaux à la Faculté de Médecine de Paris

Il a eu l'extrême gentillesse de mettre
à notre disposition ses dossiers.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude
et de notre amitié.

A Monsieur le Docteur J.C. BAZIN

A nos collègues de l'Institut de Parasitologie du CHU Paris Saint-Antoine

Madame le Docteur G. MOUGEOT

Monsieur le Docteur Y. LE FICHOUX.

A nos Maîtres de Parasitologie de la Faculté
de Médecine de Paris

Mademoiselle le Professeur HO THI SANG.

Monsieur le Professeur J. LAPIERRE.

Monsieur le Professeur M. LARIVIERE.

A Monsieur le Docteur S. RANAIVOJOANA

Médecin-Chef du service de santé de la République Malgache

Médecin-Chef de l'hôpital principal de BEFELATANANA

A Monsieur le Docteur A. RASOLONFONDRAIBE

Médecin-Chef de l'hôpital principal de FIANARANTSOA

En témoignage de notre profonde gratitude
pour l'extrême gentillesse avec laquelle
ils nous ont accueilli dans leur service.

A Monsieur le Docteur P. AMIGUES.

En témoignage de notre profonde gratitude
pour la bienveillance et la sollicitude dont
il a bien voulu faire preuve à notre égard.

Au Personnel du Laboratoire de Parasitologie et Mycologie de Paris-Créteil.

Madame	L. JOLY
Mademoiselle	A. ROUX.
Madame	B. GAUJOUR.
Mademoiselle	S. FLAMENT.
Mademoiselle	V. LAJUSTICIA.
Madame	BONNICHON.
Madame	G. THIRIAT.

avec tous nos remerciements pour leur aide.

Au Personnel de l'Institut de Parasitologie et Mycologie du CHU PARIS SAINT ANTOINE.

PLAN

INTRODUCTION

1 CONNAISSANCE ACTUELLE DE L'HISTOPLASMOSE

11 Historique 111 Histoplasmose américaine

112 Histoplasmose africaine

12 Taxonomie et discussion sur l'individualité d'Histoplasma duboisii

13 Epidémiologie

131 Le germe

132 Les animaux sensibles

133 L'écologie

134 Répartition géographique

135 Diagnostic de laboratoire

136 Prophylaxie

14 Manifestations cliniques

15 Examen complémentaire

16 Diagnostic différentiel

17 Thérapeutique

2 DEUX CAS D'HISTOPLASMOSE AFRICAINE observés à Paris

21 1er cas

22 2ème cas

23 Problème du disgnostic soulevé par ces cas

3 POSSIBILITES D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE A PARIS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Dans chaque spécialité médicale, les progrès constants de la recherche, l'apport d'examens paracliniques de plus en plus différenciés, permettent d'individualiser et de différencier de nouvelles entités.
En parasitologie, ce processus est doublé par la répercussion de ce phénomène social que l'on appelle "déplacement de population".
Les immigrations de travailleurs, le développement des voyages intercontinentaux, ont considérablement modifié l'éventail classique des maladies paraistaires diagnostiquées en France.
Les mycoses exotiques représentent une partie importante de ce remaniement, non tant par leur fréquence, relativement modeste par rapport aux helminthiases chez les transplantés, que par leur gravité et les problèmes disgnostics posés.
L'histoplasmose africaine est une de ces mycoses viscérales vues en France depuis quelques années et de diagnostic difficile.
Nous vous proposons, après un rappel des connaissances actuelles sur l'histoplasmose, de rapporter deux cas rencontrés dans des hôpitaux parisiens ces dernières années.

1 - CONNAISSANCE ACTUELLE DE L'HISTOPLASMOSE

Les Histoplasmoses sont des mycoses des organes profonds, dues à des champignons telluriques, champignons imparfaits Adélomycètes, aleuriosporés : les HISTOPLASMA. Ils présentent un dimorphisme selon leur mode de vie : existant sous forme levure à l'état parasitaire ou présentant une phase mycélienne dans leur état saprophytique.

On distingue actuellement :

- l'Histoplasmose de DARLING, Histoplasmose dite américaine due à H. capsulatum
- l'Histoplasmose africaine due à H. duboisii
- l'Histoplasmose des solipèdes due à H. farciminosum

- Histoplasma mirandei (responsable d'une blastomycose des voies lacrymales des ânes) est probablement une synonymie.
- l'existence de l'Histoplasmose des Rongeurs due à Histoplasma muris reste très discutée.

11 - HISTORIQUE -

111 - Histoplasmose américaine.

C'est aux U.S.A. en 1906 que DARLING rattacha à une étiologie parasitaire un syndrome clinique caractérisé par une évolution en trois temps : plase de primo-invasion où se retrouve un syndrome grippal, suivie d'une atteinte pulmonaire et d'une généralisation à localisations viscérales multiples.

L'évolution devant être d'un seul tenant et aboutir, en l'absence de traitement, à la mort très rapidement ; cependant, surtout chez les adultes et les vieillards, on peut assister à une évolution chronique assez lente. Enfin, il existe certainement des infestations asymptomatiques comme en témoignent les résultats des enquêtes épidémiologiques qui mettent en évidence une sensibilisation de sujets n'ayant jamais présenté d'histoplasmose-maladie.

En 1913, DA LIMA rapprocha les éléments découverts par DARLING de Cryptococcus farciminosum.

- EMMONS identifia par la suite Histoplasma capsulatum à un champignon saprophyte du sol, retourvé aux U.S.A.

- cette affection non contagieuse s'acquiert par inhalation de spores, l'infection par voie digestive ou cutanée serait également possible.

Les tests intra-dermiques à l'histoplasmine témoignent d'un contact avec des Histoplasmes en de nombreux points du monde. Un des foyers les plus importants se trouve dans la vallée du Mississipi où 60 à 80 % des sujets réagissent positivement à l'histoplasmine : on la trouve également en Amérique du Sud, en Amérique centrale, aux Antilles, au Mexique, en Afrique du Sud et jusqu'à la région pré-sahélienne ; en Indonésie, aux Philippines, aux Indes, au Japon. Le premier cas publié au Vietnam date de 1960.

En Europe, il existe de nombreux cas d'importation ; quelques cas autochtones proviennent du sud de l'Italie, du Portugal.

112 - Histoplasmose africaine.

En 1952, au cours de l'examen anatomo-pathologique d'un ganglion hypertrophié, le Professeur Albert DUBOIS remarqua de très grandes cellules parasitaires au sein d'une réaction à cellules géantes. L'ensemble semblait évoquer une lésion fungique.

Une blastomycose est évoquée : en fait, l'étude mycologique entreprise par R. VANBREUSEGHEM, faite à partir de pus ganglionnaire, permet d'obtenir des cultures identiques en tous points à celles de H. capsulatum, alors qu'il semblait impossible de rattacher cette morphologie parasitaire à celui-ci.

Après de nombreuses recherches et des controverses sur lesquelles nous reviendrons, R. VANBREUSEGHEM put affirmer qu'il s'agissait d'une espèce nouvelle qu'il nomma H. duboisii [1].

Il est à noter qu'un syndrome clinique analogue à celui publié par A. DUBOIS et ses collaborateurs, avait été décrit pour la première fois en 1919 par LECENE.

(1)
Communication devant l'Académie des sciences de New-York. 1957.

12 - Taxonomie et discussion sur l'existence de l'espèce H.duboissi.

Dans sa forme parasitaire, H. duboisi i est parfois une levure de morphologie comparable à H. capsulatum. On nomme cet aspect forme capsulatum de H. duboisi i : il prend cependant habituellement une forme beaucoup plus grande, forme résultant du développement de la première : cette levure mesure de 10 à 13 µ , possède une paroi épaisse, se reproduit par bourgeonnements séparés de la cellule-mère par un septum. C'est la forme duboisi i de H. duboisii.

Ce polymorphisme parasitaire se retrouve chez H. capsulatum. Si on trouve le plus souvent des levures ne dépassant pas 2 à 3 µ dans les lésions d'histoplasmose américaine, il n'en est cependant pas toujours ainsi : en 1913, CRUMMIN et KESSEL avaient signalé la présence de grandes levures dans des lésions dues à H. capsulatum et, en 1935, SCHWARTZ et ses collaborateurs entreprirent aux U.S.A. d'importants travaux qui leur permirent d'obtenir de grandes formes dans des cultures tissulaires. Ces travaux furent confirmés par les Japonais en 1962, mais ces formes ne dépassèrent jamais 15 µ .

En résumé, dans sa forme parasitaire, le genre Histoplasma peut se présenter sous cinq formes :

- Forme capsulatum de 2 µ
- Forme Histoplasma de 9µ apparaissant dans des cultures vieillies
- Forme produite dans des explants tissulaires 30µ (SCHWARTZ)
- Petite ou grande forme entourée d'un halo pouvant atteindre 30 µ
- Forme duboisii > 22 µ rencontrée uniquement dans Histoplasma-duboisii

Il est évident que devant un tel polymorphisme l'existence d'H. duboisii comme espèce et non comme variété de H. capsulatum fut sujette à de nombreuses controverses.

R. VANBREUSEGHEM et ses collaborateurs s'attachèrent à l'étude approfondie des deux Histoplasmes afin de vaincre le scepticisme général, et en 1957 ils publiaient une série de critères permettant de distinguer les deux espèces.

- Du point de vue métabolique, les sources d'utilisation du carbone de H. capsulatum et de H. duboisii ne sont pas les mêmes.

En effet, d'après A. MONTERMARTINI et O. CIFERRI, Histoplasma-capsulatum peut utiliser comme seule source de carbone l'histidine et $(NH_4)_2\ SO_4$ alors que H. duboisii ne le peut pas.

- H. capsulatum produit de l'uréase en moins de 48 heures alors que H. duboisii n'en produit pas ou très tardivement.

- En 1956, J. COUDERT et COLY avaient mis en évidence l'existence d'antigènes communs, mais également d'antigènes spécifiques. Les progrès actuels de l'immunologie, l'étude de l'immunofluorescence et de l'immunodiffusion ont confirmé ces données.

- Du point de vue anatomo-pathologique, la réaction inflammatoire produite par H. capsulatum est du type histiocytaire, alors que la réaction produite par H. duboisii est un granulome plasmodial.

en 1959, C.L. TASHDJIAN souleva une dernière objection : il avait en effet obtenu des anastomoses entre les phases mycéliennes de deux cultures, une d'H. capsulatum, l'autre d'H. duboisii. Il est évident que cette possibilité d'anastomose confirme une parenté fongique mais elle ne peut, en aucun cas, affirmer la similitude de deux espèces. Rappelons qu'on a obtenu des anastomoses entre des cultures de mycelium de genres différents : Microsporum et Trychophyton, même Penicillium et Scopulariopsis.

Afin d'éliminer toute erreur d'interprétation dans la suite de notre exposé, nous n'emploierons que les termes histoplasmose américaine ou à H. capsulatum et histoplasmose africaine ou à H. duboisii, quelle que soit leur variété, prohibant volontairement les termes "Histoplasmoses à petites ou grandes formes" qui peuvent, comme nous venons de le voir, s'appliquer à la même espèce.

Enfin, et bien que ceci n'ait pas été confirmé, il semble que l'histoplasmose du singe, qui fut toujours retrouvée chez les animaux originaires des pays d'endémie d'histoplasmose africaine, soit due à H. duboisii.

13 - EPIDEMIOLOGIE

131 - Le Germe

Histoplasma duboisii est un champignon imparfait, adélomycère, aleuriosporé. Il présente un dimorphisme selon son mode de vie :

131 - 1 - A l'état parasitaire

C'est une levure ronde ou ovale de 8 à 15 µ , à paroi à double contour de 1 d'épaisseur pouvant contenir un ou deux globules de graisse. Cette levure est souvent incluse dans une cellule géante. (cf. anatomopathologie des lésions). Elle se multiplie par bourgeonnement, séparée de la cellule-mère par un septum. Elle est issue d'une levure plus petite, de 2 à 4 µ , appelée forme capsulatum de Histoplasma duboisii.

Cette forme levure est difficile à obtenir en culture : on peut cependant la faire pousser sur des milieux spéciaux, à 37° C et à pH 6,5. Le passage de la forme levure à la forme mycélienne s'obtient spontanément si la température descend. Sa croissance est lente : 15 jours à 3 semaines.

Types de milieuxpermettant de l'obtenir :

. milieu à base de sang de Campbell : sang, peptone, cysteïne à pH 4,7

. milieu de Kurung (oeuf et amidon)

. milieu coeur-cerveau-sang

. milieu synthétique employé par L. PINE et E. DROUHET : Co-enzyme A, biotine, acide glutamique, acide cetoglutarique, acide thioctique, amidon purifié, avec une humidité élevée, capuchonage des tubes pour augmenter la tension de CO_2 et repiquage tous les 4-5 jours.

Bien que de faible résistance, cette culture en phase levure présente un grand intérêt biologique par l'augmentation de son pouvoir pathogène (en injection) et de son antigeneicité par rapport à la phase mycélienne.

Macroscopiquement elle se présente sous forme de colonies arrondies, glabres, cérébriformes, brunâtres.

Microscopiquement l'aspect des levures est le même que dans une lésion. Ce sont des levures de 2 à 4 µ entourées d'un halo ; quelques levures plus grosses peuvent être disséminées dans la culture.

131 - 2 - A l'état saprophytique

On retrouve H. duboisii sous forme mycélienne ; ce mycélium est obtenu plus facilement que les levures ; il fut la première forme isolée en 1952 par R. VANBREUSEGHEM à partir du pus d'un malade.

HISTOPLASMA DUBOISII

Aspect d'une culture en phase mycelienne.Noter les filaments septés et raméfiés,les macrospores pédiculées et les "chlamydospores".

Détail de la photo précedente:"chlamydospores échinulées.

H. duboisii est entretenu sur les milieux habituels : milieu de SABOURAUD, pomme de terre, gélose et glucose, à température ordinaire (de 20 à 37° C), à 100 % d'humidité et à pH 6,5.

L'addition de chloramphénicol et d'actidione favorise sa culture, en prévenant les contaminations bactériennes ou fongiques.

Macroscopiquement c'est un mycélium blanc devenant ocré en vieillisant et dont le revers est marron.

La culture, plane par rapport au milieu, peut se surélever légèrement en son centre.

Elle présente l'aspect d'un verre dépoli mais peut devenir duveteuse.

Microscopiquement les filaments sont larges (2,5 µ) septés et ramifiés.

Des microdonidies, ou petites spores (2 µ) rondes ou piriformes, pédiculées représentent la majorité des spores. Il existe en outre des microspores plus larges, de 8 à 10 µ rondes ou ovales, à double contour et à paroi lisse ("chlamydospores").

Et des spores de 10 à 25 µ à double contour dont la surface irrégulière possédant des petites épines de 2 µ ("chlamydospores" échinulées) est de nature polysaccharidique.

Très caractéristiques, ces "CHLAMYDOSPORES échinulées" sont intercalaires, terminales ou sur un court sporophore. Ce ne sont pas des chlamydospores au sens strict. Elles tendent à disparaître après plusieurs repiquages. Cette phase mycélienne est de manipulation dangereuse, la contamination étant possible par inhalation de spores. Le mode de reproduction sexuée est inconnu.

132 - Les Animaux sensibles sont infestés à l'aide de prélèvements à partir d'un malade ou d'une culture en phase levure :

Le cobaye après injection en intratesticulaire

Le hamster doré et la souris après injection par voie intra-péritonéale.

Ils présentent en un mois une histoplasmose généralisée avec, au début, des lésions contenant des formes capsulatum d'Histoplasma duboisii et, par la suite, les grandes formes - formes duboisii d'Histoplasma duboisii - que l'on rencontre habituellement dans les lésions humaines.

133 - ECOLOGIE

Histoplasma duboisii n'a jamais pu être isolé du sol (contrairement à Histoplasma capsulatum) malgré les recherches entreprises en zone d'endémie. (signalons notamment les travaux de LACASSE dans la région de Coquillhatville).

Il pousse très bien sur la terre et on pense malgré tout qu'il doit être un saprophyte géophile.

Le mode de contamination reste incertain.

Contre l'hypothèse d'une pénétration aérienne plaide l'absence de calcifications pulmonaires chez les sujets présentant une réaction positive à l'histoplasmine.

Il existe cependant des cas où l'atteinte pulmonaire est prépondérante.

Signalons également l'histoplasmose d'un chasseur sénégalais qui explorait fréquemment des grottes habitées par des chauve-souris. (1)

Enfin, l'absence de calcifications pulmonaires est très fréquente en Afrique, comme l'a fait remarquer le Professeur H. BROCARD, au cours d'études systématiques de radiographie pulmonaire, chez les Africains, récemment transplantés, à cuti fortement positive.

(1)

N.B. - H.capsulatum se développe particulièrement bien dans des sols riches en déjection de chauve-souris, à tel point que l'histoplasmose américaine a été appelée quelquefois "maladie des spéléologues".

Rien ne permet d'affirmer un mode de pénétration par voie digestive : signalons cependant les publications de G. NINANE et ses collaborateurs en 1953 et J. WALKER et ses collaborateurs en 1960 qui retrouvèrent associés dans une même lésion des oeufs de Schistosome et des Histoplasmes. Il est fréquent de retrouver une schistosmose chez les malades, mais ce n'est pas constant, et on ne peut affirmer que des lésions intestinales soient la porte d'entrée des spores. Des études anatomo-pathologiques ont, en outre, montré qu'il existait parfois un envahissement endogène du tube digestif.
La voie cutanée a été évoquée en raison des nombreuses lésions cutanées et des excoriations nombreuses présentées par les indigènes en brousse. Cependant, les lésions d'histoplasmose ne prédominent pas sur les régions exposées. A l'heure actuelle, aucune de ces hypothèses n'est convaincante. On peut penser que plusieurs modes de pénétration sont possibles, mais la voie de pénétration habituelle reste à trouver.
La sporadicité des cas permet d'éliminer un contage inter-humain.
Une transmission par l'intermédiaire d'un vecteur de même que la possibilité d'un réservoir de "virus" animal semblent peu probables.

133 - 1 - Influence de l'âge et du sexe (cf. graphique 133)

L'histoplasmose africaine est le plus souvent une maladie de l'homme adulte entre 20 et 50 ans, mais les âges extrêmes dans les publications sont de 2 1/2 ans et 65 ans, et les femmes peuvent également être touchées (cf. tableau 133).
J. BIGUET pense que l'influence du sexe est négligeable quant au nombre des infestations mais, par contre, que la morbidité est beaucoup plus grande chez les hommes.

133 - 2 - Influence de la race

La race noire est la plus atteinte, mais très probablement pour des raisons de répartition géographique du parasite. L'histoplasmose africaine a été diagnostiquée chez les européens ayant vécu en zone d'endémie.

133 - 3 - Influence de maladies intercurrantes

Nous avons signalé la fréquence des schistosomes associées. Toutefois, leur endémicité dans ces régions est telle qu'il est facile de l'admettre comme une simple coïncidence.

134 - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Il semble exister une très vaste zone d'endémie en Afrique occidentale et centrale, limitée au nord par le tropique du cancer, au sud par le 15è° de latitude et ne dépassant pas le 35 ème parallèle à l'est. (cf. carte et tableau 134-1). Cette zone possède dans son ensemble une forte humidité (précipitations supérieures à 1000 mm d'eau) et une amplitude thermique faible entre la nuit et le jour, ce qui semble correspondre aux besoins d'Histoplasma duboisii en culture.

A l'intérieur de cette zone, la presque totalité des cas sont ruraux et isolés. Les tests à l'histoplasmine révèlent 20 % de sujets positifs, mais gardent une valeur relative car très longtemps l'histoplasmine utilisée a manqué de spécificité, l'antigène insuffisamment purifié étant obtenu à partir de culture d'H - capsulatum. Aussi la réponse était-elle identique quelle que soit l'espèce en cause (il existe de très nombreux cas d'histoplasmose américaine en Afrique (cf. tableau 134-2)

135 - DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

135 - 1 - Méthodes directes

C'est évidemment la découverte de l'isolement du parasite qui reste la clef de voûte du diagnostic : la présence de grandes levures au sein d'un granulome caractéristique et la culture à partir de ces lésions affirment l'histoplasmose.

Nature des prélèvements :

- pus d'abcès
- sérosité des lésions superficielles
- biopsie
- ponction d'organes (ganglions)
- l'expectoration est plus rare

Quelques tests métaboliques permettent de différencier les cultures d'Histoplasma-capsulatum et d'Histoplasma-duboisii.

Rappelons pour mémoire que :

- Histoplasma duboisii est uréase -
- l'absorption du carbone est d'origine différente (cf. paragraphe 12)
- l'anatomopathologie des lésions représente un élément d'orientation.

Ce sont, typiquement, des lésions granulomateuses, d'allure chronique, contenant des lymphocytes, de rares polynucléaires et des cellules géantes, volumineuses avec de nombreux noyaux disposés en amas ; les levures se trouvent à l'intérieur de ces plasmodes, plus rarement on peut les voir à l'état libre.

Les granulomes anciens présentent un centre nécrosé constitué uniquement d'éléments mycosiques. Il y a peu de sclérose réactionnelle.

Les levures colorées par l'hémalum-éosine sont entourées d'un halo incolore dans les préparations histologiques. Ce halo correspond à la paroi de la levure et non à une éventuelle capsule. L'inoculation aux animaux de laboratoire constitue une excellente méthode d'enrichissement : la maladie développée est d'apparition lente 3 à 4 semaines pour le cobaye. Elle permet aussi un diagnostic différentiel. L'histoplasmose américaine entraine une maladie d'apparition plus rapide : le hamster en 10 à 15 jours développe une forme généralisée mortelle.

135 - 2 - Méthodes indirectes

Elles font appel à la mise en évidence d'anticorps cellulaires ou circulants. L'histoplasmose est une des mycoses donnant une forte réponse sérologique.

135 - 21 - Le test à l'histoplasmine

L'antigène est obtenu à partir d extraits solubles de broyat de forme levure ou de filtrat de cultures mycéliennes Depuis peu, on utilise des cultures d'H. duboisii alors qu auparavant le seul antigène proposé était extrait d'H. capsulatum . L'histoplasmine détermine une réaction d'hyper-sensibilité retardée ; apparaissant le second jour, formant un placard oedémateux, elle disparait en 6 jours.

Cette allergie cutanée est la première réaction à apparaître, dès le début de la deuxième semaine après le début de l'infection.

Bien qu'assez spécifique la valeur de ce test est plus grande au cours d'une enquête épidémiologique que pour un diagnostic individuel.

Il traduit le contact avec les antigènes du genre Histoplasma sans affirmer l'espèce en cause. Il peut exister, en outre, une anergie au cours de la phase aigue de la maladie.

Une modification de la réponse à deux tests successifs aurait évidemment plus de valeur. Des réactions croisées ont été signalées avec l'histoplasmine au cours d'affections telles que la blastomycose ou la coccidioïdomycose :

on peut répondre à cela que, pour H. duboisii, les zones d'endémies ne se recouvrent pas et qu'actuellement les progrès dans l'extraction des antigènes histoplasmiques diminuent l'importance de ces réactions F. W. CROSS et A. HOWELL ont isolé de l'histoplasmine un polysaccharide qui ne donne plus de réactions croisées et qui possède encore une activité dans l'histoplasmose expériementale.

135 - 22 - Tests sérologiques

Les agglutinines apparaissent vers la 3ème semaine. Une réaction d'agglutination (utilisée depuis ABRAMI et WIDEL - 1910) est possible.

Elle a été utilisée par S. SASLOW et C. C. CAMPBELL pour l'histoplasmose américaine avec des particules de collodion sensibilisées par l'histoplasmine.

La réaction est toujours plus faible dans l'histoplasmose africaine.

Les précipitines mises en évidence par une réaction de floculation entre l'antigène et l'anticorps : l'antigène est toujours obtenu à partir de broyat ou filtrat de culture. Le ringtest donne des résultats très sensibles, présentant un maximum de réaction entre la seconde et la quatrième semaine.

Il existe un certain degré de parallèlisme entre l'intensité des réactions de précipitations et les symptômes cliniques observés.

L'immunoprécipitation d'OUTCHERLONY représente un intérêt considérable pour l'étude des différents antigènes. Il existe deux arcs correspondant à des fractions spécifiques dont l'un : l'arc M, persistera après guérison.

L'analyse immunoélectrophorétique (GRABER et WILLIAMS - 1959) représente, outre son intérêt diagnostic, un intérêt dans la différenciation des espèces d'Histoplasma.

On connait actuellement :

6 arcs spécifiques pour H. capsulatum

4 arcs cpécifiques pour D. duboisii

2 arcs spécifiques pour H. farciminosum

L'analyse immunoélectrophorétique des extraits métaboliques d'H. duboisii a révélé au total 22 complexes antigènes-anticorps, la même analyse a révélé 21 complexes pour les antigènes somatiques.

L'immunofluorescence indirecte : elle permet la mise en évidence rapide d'anticorps circulants. Elle présente la même valeur que les réactions d'agglutination, permet, en outre, une étude quantitative du taux des anticorps.

W.A. HOOK et E.A. PIFFE signalent l'existence de réactions croisées avec des cas de blastomycose, de cryptococcose et de coccidioïdomycose.
Dans la région de fixation du complément le problème posé reste la fabrication d'un antigène extrêmement pur, la difficulté de standardisation et les faibles titres obtenus au cours des infections.
Il existe de nombreuses réactions de groupe en mycologie qui limitent actuellement l'utilisation de la F.D.C., mais les progrès actuels dans l'extraction des antigènes permettront peut-être d'utiliser cette méthode avec de meilleurs résultats. Les anticorps apparaissent dès la seconde semaine et sont à leur maximum entre la 4ème et la 6ème semaine.
Comme on peut le voir au cours de nombreuses parasitoses, un test cutané peut artificiellement augmenter le taux des antigènes fixant le complément, par l'existence d'un phénomène de type anamnistique.
L'immunoélectrophorégramme a mis en évidence huit types d'activité enzymatique supportée par onze arcs de précipitation.

136 - LA PROPHYLAXIE

Elle semble difficile à réaliser. Certaines personnes semblent témoigner d'un contact avec Histoplasma duboisii comme le prouvent les sujets réagissant à l'histoplasmine. S'agit-il d'une immunité acquise au cours d'une primo-infection ? On a constaté pour l'histoplasmose américaine que les souris ayant échappé à une première infection sont plus résistantes lors d'une réinfestation massive si celle-ci intervient dans les 6 semaines. D'autre part, une résistance acquise peut être induite par injection préalable de levures mortes.
S'agit-il simplement d'une allergie ne protégeant pas le sujet ?
Quelle est la durée de cette hyper-sensibilité ?
Autant de questions dont les réponses restent à trouver.
Les enquêtes immunologiques, difficiles à effectuer en brousse, n'ont pas encore été pratiquées sur une assez large échelle.
Sur le plan contamination, la prophylaxie reste également très utopique tant que le mode de pénétration du germe ne sera pas déterminé avec précision.

14 - MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'Histoplasmose africaine réalise une réticulo-endothéliose très protéiforme. C'est à LECENE - 1919 - que l'on doit la première description d'une "forme africaine" et jusqu'à VANBREUSEGHEM plusieurs cas seront publiés. Les auteurs avaient remarqué que le pronostic était meilleur que dans l'affection américaine et que les levures trouvées étaient plus grandes.

La période d'incubation est inconnue, elle semble, d'après nos observations, assez longue, mais aucun critère actuellement ne permet de situer la date de contamination par rapport à l'apparition des premiers signes cliniques.

Tous les appareils peuvent être atteints mais on retrouve une très nette prédominance au niveau de la peau, des ganglions, et des os.

141 - La peau : les lésions sont polymorphes, cutanées et sous cutanées ; on peut voir :

- des nodules sous cutanés, discrets, de la taille d'une cerise le plus souvent. tuméfactions molles pseudo-fluctuantes, évoquant un lipome. A la dissection, ces nodules ont souvent l'aspect d'une gomme avec un centre nécrosé, présentant un caséum et où de nombreuses lèvures sont retrouvées.

Les lésions sous-cutanées sont parfois en relation directe avec une ostéite sous-jacente.

Non traitées, ces lésions ont tendance à se fistuliser.

- des papules, hémisphériques, lenticulaires de 1 à 2 cm, pouvant s'ombiliquer, simulant un molluscum contagiosum. Elles siègent préférentiellement sur le tronc, la face, parfois les membres, mais jamais sur les pieds ;

- des ulcérations superficielles, à bords déchiquetés, à fond suintant et granulomateux, n'ayant aucune tendance à la cicatrisation spontanée.

Les muqueuses sont rarement atteintes. Il faut cependant noter quelques cas ; une amygdalite et quelques atteintes bucco-linguales. Les gingivites, fréquentes, ont été considérées comme une porte d'entrée possible. Rien ne permet de l'affirmer car jamais l'Histoplasme n'a été retrouvé à leur niveau.

142 - Manifestations ostéo-articulaires : Elles réalisent des tumeurs osseuses siégeant de façon préférentielle sur les os longs, les côtes, le crâne, les vertèbres.

Ce sont des lésions d'ostéolyse, entourées d'ostéoporose. On ne retrouve jamais d'hyperostose réactionnelle, seule une fine sclérose entoure la lésion au cours du traitement. Le squelette présente souvent des zones d'ostéoporose étendue à l'examen radiologique, ce qui représente probablement la première atteinte osseuse.

- Dans les lésions du rachis, le disque intervertébral reste généralement intact, par contre, les surfaces articulaires peuvent être touchées et entraîner de ce fait une arthrose (arthrose du coude, subluxation coxofémorale)

143 - Manifestations ganglionnaires : A type d'adénite froide, toutes les aires ganglionnaires peuvent présenter une altération, ces adénopathies finissant par se fistuliser. Il s'écoule alors un caseum jaunâtre, inodore, gommeux, stérile ou contenant des champignons sous forme levure, se surinfectant éventuellement (en particulier par du staphylocoque doré).
Il n'existe aucune tendance spontanée) la cicatrisation

144 - L'appareil digestif :
Des lésions de tout le tube digestif ont été trouvées à certaines autopsies. Chez quelques malades on a pu objectiver des Histoplasmes dans les selles, dans le liquide de tubage gastrique.

145 - L'appareil pulmonaire :
peut présenter des bronchopneumopathies chroniques avec toux et expectoration.

146 - Manifestations nerveuses :
Elles sont souvent la conséquence de l'atteinte osseuse ou de tumeurs cutanées entraînant un syndrome compressif et douloureux. Un cas de manifestation schizophrénique évoluant depuis deux ans, céda au traitement par l'amphotéricine B.
Il existe parfois un état d'hébétude, d'indifférence, de confusion.

147 - On rencontre enfin d'exceptionnelles formes disséminées et VANBREUSEGHEM et coll, signalent une septicémie mortelle.

148 - Examen général :
L'état général du malade semble bien conservé lorsqu'il est vu au début de la maladie ; il existe à ce moment un ou deux appareils atteints.
Les surinfections, la polyparasitisme et la malnutrition semblemt être les facteurs principaux dans la rapidité de l'évolution de la maladie. On note souvent le trépied Asthénie-Anorexie-Amaigrissement.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés de façon habituelle, du moins dans les formes pures.

La fièvre, inconstante, variable quand elle existe, peut se classer dans les fièvres au long cours dont l'évolution anarchique n'est d'aucun secours pour le clinicien.

15 - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

La numération et formule sanguine : on peut noter une légère anémie, mais dans son ensemble, la numération et formule sanguine est peu modifiée, mises à part les modifications dues aux maladies intercurrentes.

La vitesse de sédimentation : elle est toujours augmentée.

Le fibrinogène est également augmenté.

L'augmentation des gamma-globulines est très certainement en rapport avec une réaction immunologique (le rapport $\frac{A}{G}$ est inversé)

Rappelons l'augmentation de immuno-globulines M et A.

Aucune hémoglobinopathie n'a été signalée au cours des observations que nous avons pu colliger.

151 - La radiographie :

Les atteintes osseuses se traduisent par des géodes, de taille variable, à bords flous, des zones d'ostéolyse entouré d'ostéoporose.

Les atteintes articulaires se traduisent par une diminution de l'interligne, des subluxations des surfaces articulaires.

L'atteinte pulmonaire peut se révéler par des micronodules, des opacifications non systématisées, un épaississement de la plèvre, une scissurite.

Les lésions costales entraînent souvent une réaction pleurale sous-jacente.

Si le transit gastro-duodénal n'apporte pas de renseignement, le lavement baryté met parfois en évidence des lésions sigmoïdiennes.

152 - La lymphographie :

Elle montre des images ganglionnaires lacunaires avec une opacification hétérogène et une hyperplasie lymphatique.

16 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

La tuberculose ganglionnaire, osseuse, voire pulmonaire est le diagnostic à éliminer car le premier qui vient à l'esprit. C'est souvent l'absence d'amélioration sous tuberculostatique qui fait rechercher une autre étiologie.

A noter l'existence d'atteintes mixtes tuberculeuses et histoplasmiques.

- La leishmaniose : dans sa forme cutanée, elle est mono-lésionnelle et n'évolue pas vers une généralisation des lésions ; l'aspect anatomo-pathologique est différent.

- Autres mycoses profondes : blastomycose, coccidioïdomycose.
- Onchocercose : c'est la biopsie qui différenciera deux nodules d'origine différente. Rappelons toutefois que l'histoplasmose n'entraîne jamais d'hyperéosinophilie circulante.

De nombreuses étiologies des lésions cutanées doivent être éliminées également ; parmi elles citons les lésions du pian de la syphylis, du cancer.

L'évolution de l'histoplasmose varie selon les sujets, mais les guérisons spontanées ne semblent pas exister.

Dans les atteintes isolées cutanées ou ganglionnaires, en l'absence d'infection intercurrente, l'évolution peut être très lente (deux à vingt ans).

Par contre, les formes graves peuvent se généraliser en deux mois.

Le traitement symptomatique est chirurgical : extraction de nodules, de ganglions, curetage d'abcès, pose de platre, de minerve. Il semble insuffisant à lui seul, même dans des formes limitées et le traitement spécifique s'impose dans tous les cas (cf. Thérapeutique).

Sous traitement, l'évolution reste cependant aléatoire. Il existe de nombreuses formes avec rechute. Il est malheureusement difficile de suivre des malades qui reviennent difficilement en consultation lorsqu'ils ont quitté l'hôpital.

17 - LA THERAPEUTIQUE :

Jusqu'en 1955, le pronostic de l'histoplasmose était sombre, la maladie évoluant de façon chronique vers une généralisation des lésions.

La chimiothérapie par l'Amphotéricine B a modifié ce pronostic.

171 - L'Amphotéricine B est un heptaene isolé d'un Actinomyces: Streptomyces nodosus découvert par GOLD et ses collaborateurs et VANDEPITTE et ses collaborateurs, en 1955.

Cet antibiotique est constitué d'un cycle lactone à plusieurs doubles liaisons, lié à un sucre aminé.

A la fois fungicide et fungistatique, son mode d'action est peu connu.

Il se présente comme une poudre jaunâtre, insoluble dans l'eau et l'alcool, rendu artificiellement soluble par conjugaison avec des sels biliaires pour son emploi thérapeutique ; stable à l'état solide, il perd ses qualités en 24 heures en solution.

Son spectre d'action est très large.

- in vitro, il est très actif sur tous les agents des mycoses profondes.
- in vivo, il existe des résistances absolues mais peu de modifications des résistances d'une même souche au cours de l'évolution d'une maladie.

Par voie orale, il franchit peu la barrière intestinale. Dans les mycoses profondes, la voie intra-veineuse est la seule employée, en solution dans du sérum glucosé (afin d'éviter une floculation avec le sérum salé).

A la dose de 1 mg/kg/jour on obtient une concentration sanguine de 3-4 µg/ml, ce taux décroît progressivement à partir de la 18ème heure : l'élimination, très lente, se fait par voie urinaire. La diffusion dans les tissus est de l'ordre du 1/3 de la concentration sérique ; dans le L C R elle est presque nulle.

172 - INCIDENTS et ACCIDENTS :

La toxicité de l'Amphotéricine B est grande et porte surtout sur les reins, le coeur et le foie.

- Accidents immédiats

Des signes de choc apparaissent dans 95 % des cas.

- fièvre - frissons
- céphalées
- troubles digestifs
- douleurs abdominales

Ils peuvent prendre une allure dramatique, allant jusqu'au collapsus et à l'arrêt cardiaque.

La tolérance des sujets est très variable, mais les réactions sont souvent identiques à chaque perfusion chez un même malade.

Des antihistaminiques et des corticoïdes administrés avant la perfusion peuvent diminuer ces manifestations.

- Accidents tardifs

- des réactions cutanées ou neurologiques sont exceptionnelles.

- on a noté une hépatite toxique

- accidents rénaux : une néphropathie contrindique formellement le traitement

- le taux de l'urée sanguine s'élève toujours au cours des perfusions

- il peut exister une fuite potassique

- il existe en outre des modifications des clearances, inuline, P A H.

La surveillance de l'appareil urinaire doit être constante au cours du traitement afin d'éviter la complication majeure de cette thérapeutique : une néphropathie toxique irréversible avec insuffisance rénale mortelle.

Histologiquement, les lésions rénales sont intersticielles et tubulaires.

173 - DOSES :

- la dose ne doit jamais dépasser 5 g. d'Amphotéricine B.

- il est conseillé de faire plusieurs cures avec arrêt prolongé entre chaque cure.

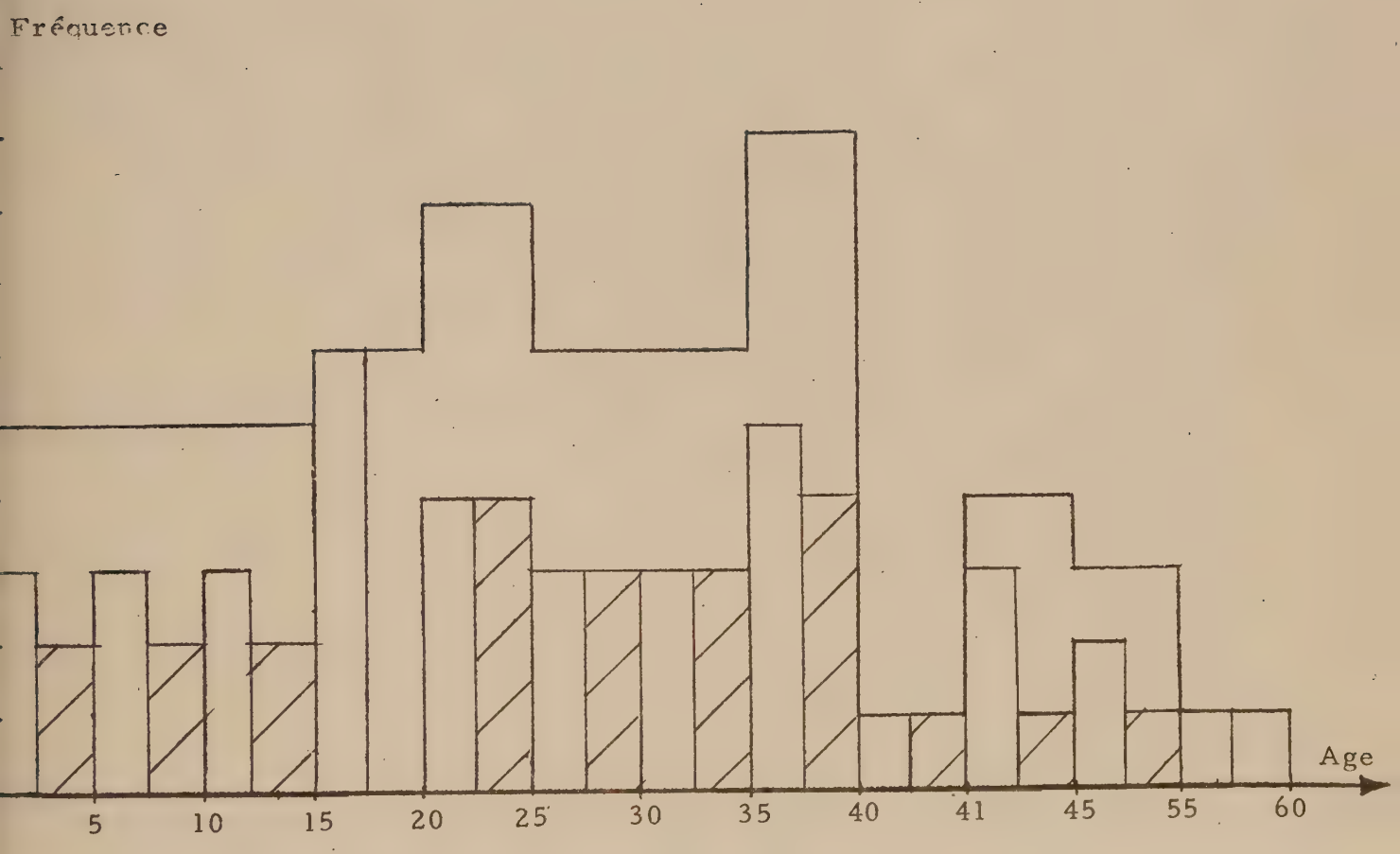
dose moyenne : 1 mg./ kg / jour en perfusion de 6 h. dans 500 cc de sérum glucosé en débutant à la dose de O,2 mg / kg / jour pour augmenter jusqu'à 1 mg / kg / jour en séparant les perfusions de 1 ou 2 jours.

Annexe du Chapitre I

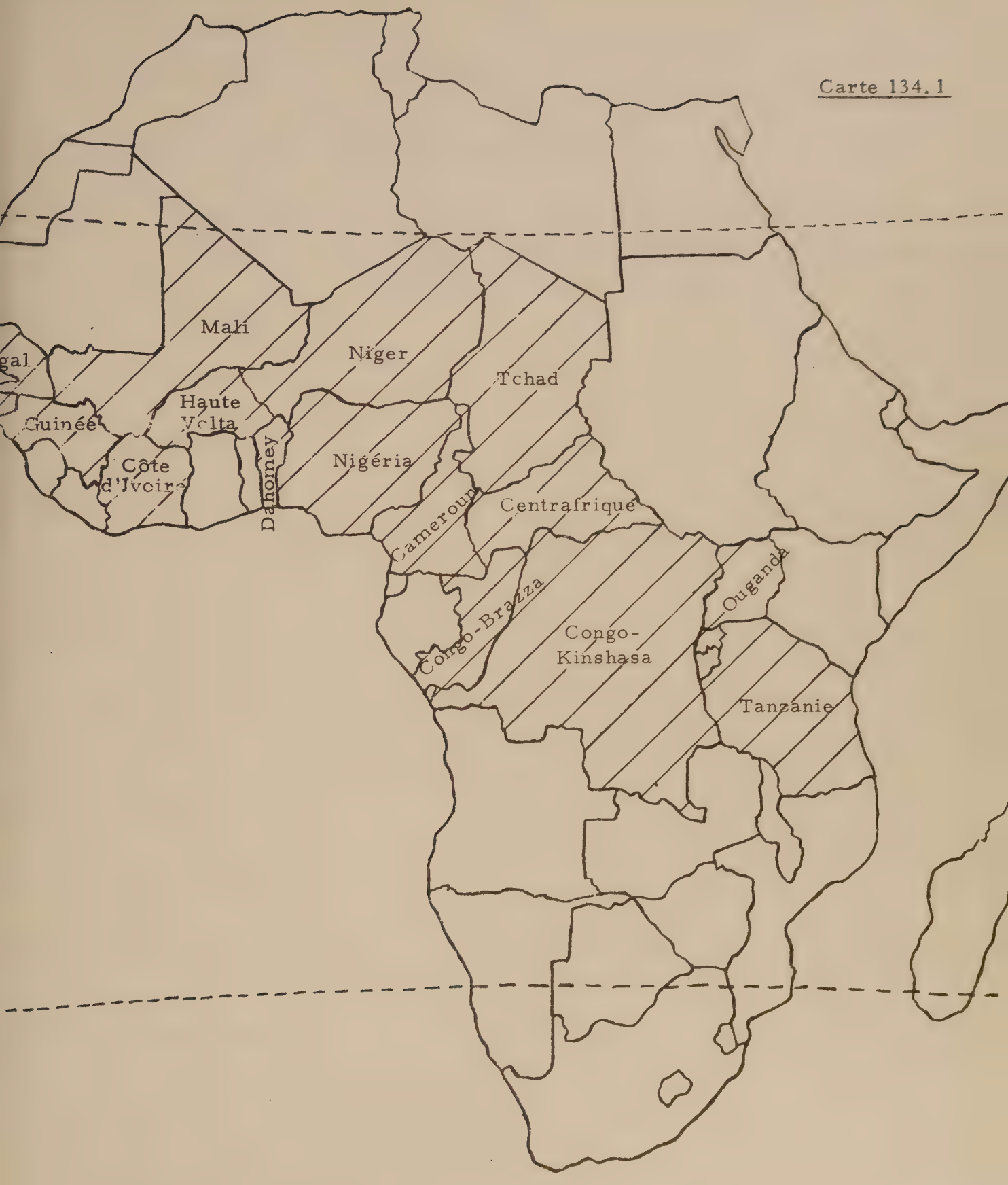
Ce tableau résume les principales caractéristiques de l'histoplasmose africaine, mettant en évidence les principaux systèmes atteints, la répartition géographique, l'âge et le sexe, la race, les infections intercurrentes. Pour tous les cas figurant dans ce tableau, H. duboisii a été retrouvé et identifié.

Graphique 133

HISTOGRAMME DE FREQUENCE
DES CAS OBSERVES
PAR CLASSE D'AGE ET SEXE



A l'intérieur de chaque classe d'âge, on a distingué les cas observés chez des hommes (rectangle blanc) des cas observés chez des femmes (rectangle hâchuré) .



Répartition géographique, zone hâchurée, des cas d'histoplasmose africaine, confirmée par le laboratoire que nous avons pu colliger .

TABLEAU 134 - 2

Manifestations cliniques

AUTEURS	Pays d'origine	gangl	peau	os	Autres manifestations	Age	Sexe	OBSERVATIONS
OIS 1. 1952	REP. CONGO KIN.	+				38	M	Européen
RK 1. 1954	NIGERIA		+			17	M	
ERA 1.	NIGERIA		+			25	M	
FSTADSILLON- LE 6 6	MALI		+	+		4	M	Tuberculose associée
EBAUD 1.	TCHAD	+	++	+		25	M	
MERS 6	NIGERIA		++			28	M	I D R (-)
ERRAT 6	CAMEROUN		+			47	M	Européen
MERS 6	NIGERIA					23	F	
NUM 7	COTE d'IVOIRE			+		37	F	
DEPITTE 1. 7	REP. CONGO	++	++	++	généralisée	30	M	Polyparasitisme et tuberculose
IMBIA UENUM 7	GUINEE PORTUGAISE				mastite	39	F	Portugaise
AIN 1. 8	MALI		+	+		40	M	
	NIGER		+	+		6	M	
	SENEGAL			+		27	M	

AUTEURS	Pays d'origine	gangl	peau	os	Autres manifestations	Age	Sexe	OBSERVATIONS
AMAIN coll. 1958	COTE d'IVOIRE			+		25	F	
"	SENEGAL		+			35	M	Européen
"	GUINEE		+			12	M	
AMAIN coll. 1958	SENEGAL		+			30	M	
UCAN 1958	AFRIQUE				atteinte hépatique	ad	M	
ANNIOU coll. 1958	AF.ORIENTALE		+++			49	M	I D R (-)
UENUM 1958	GUINEE		+		Fièvre	39	F	
ESSELER coll 1959	REP. CONGO KIN.		+	+	Fièvre	38	F	I D R (-)
AUDRE coll. 1959	TCHAD	+	+	+		25	M	
AN LAETTHAM, EP. coll.1959	CONGO KIN.		++	++	Septicémie	2 1/2	M	
UNN 1960	OUGANDA			++		13	F	
EVRESSE coll. 1961	REP. CONGO KIN.	++			atteinte du foie, de la rate, des reins	30	F	Poumons : micronodules
ANCELEY 961	OUGANDA	+	+	+	Miliaire pulm.	20	M	I D R (-)
YMMERS 961	REP. CONGO KIN.		+			ad	M	Européen
YMMERS 961	AFRIQUE		+			43	M	Hindou
ANKE 961	CAMEROUN		+			52	M	Européen
BASSET coll. 1962	SENEGAL		+	+	atteinte hépatosplénique	8	F	Kaolack lésion au niveau d'un traumatisme
"	SENEGAL		+			54	F	M'Bour contact fréquent avec volaille

AUTEURS	Pays d'origine	gangl	peau	os	Autres manifestations	Age	Sexe	OBSERVATIONS
BASSET coll. 1962	SENEGAL			+		21	F	
DROUET 1962	REP. CONGO BRAZ.			+	Abcedation	4	F	
"	SENEGAL	+				ad	M	
GANET coll. 1962	CAMEROUN		+	+		27	F	
RESSELER coll. 1962	REP. CONGO KIN.	+	+			ad	F	
VANDEPITTE coll. 1962	REP. CONGO KIN.		+		Atteinte des seins et des poumons	35	F	
COLLOMBS coll. 1962	SENEGAL			+		14	M	
PELLOUX coll.	DAHOMEY		+	+		19	M	
COLLOMBS coll. 1962,63	R C A					31	M	
PELLOUX coll.	DAHOMEY			++		50	F	
CAVE coll. 1965	MALI			+		20	M	
CHATAIGNEAU coll. 1968	CAMEROUN		+	+		27	F	
COLLOMES coll.	SENEGAL	+		+	Ulcération secondaire des lésions	32	M	atteinte psychique
BROTTES 1966	CAMERCUN			+	généralisation	1 1/2	F	
RENOIRTE coll. 1967	REP. CONGO KIN.	+	+	+	atteinte des glandes mammaires	38	F	
RENOIRTE coll. 1967	REP. CONGO KIN.	+	+	+		3	M	(cas familial (mère et fils
"	"					40	F	(onchocercose (I D R (-)

AUTEURS	Pays d'origine	gangl	peau	os	Autres manifestations	Age	Sexe	OBSERVATIONS
ENOIRTE coll. 1967	REP. CONGO KIN.		+	+	atteinte pulm.	50	M	urétrite - lésions buccales et pharyngienne
"	"	+	+++		osteoporose amygdales) atteints intestins)	15	M	histoplasmes au tubage gastrique réduite ++, 11 g d'amph. de 1964 à 1968
"	"	+	+	+	pulm.	14	M	généralisation et décès en 1 an
"	"	+	+			55	M	Bilharziose
"	"	+	+		H.duboisii dans tubage gastrique	16	M	Bilharziose
"	"			+	ostéolyse limitée en regard de la lésion cutanée	11	F	
"	"			+	arthrite	7	M	(cas familiaux
"	"		+	+	ostéoporose du pied gauche, ostéolyse	6	F	(((
"	"		+	+++ rachis		16	M	quadriplegie douloureuse par compression shistazomase
"	"	+				56	M	
MACREZ coll. 1967	MALI	++	+	+	syndrome infectieux	37	M	cf. par. 21
BLOCH MICHELET coll.	SENEGAL	+		++		36	M	cf. par. 22
WOLFENSBERGER 1968	REP. CONGO KIN.		+		micro-nodule pulmonaire H. duboisii dans les crachats			ankylostosmose anguillulose ascaridiose
CLARK coll. 1968	NIGERIA	+	+	+	forme généralisée/	25	F	F. enceinte
"	HAUTE-VOLTA				atteinte pulmonaire isolée	45	M	a vécu au Nigéria
JONHSTON	TANZANIE			+	atteinte pulmonaire	25	M	

Histonlasmoses à "grandes formes" cas rapportés de 1919 à 1952

(Quenum - thèse médecine 1958 - Paris)

AUTEURS		PAYS D'ORIGINE	ATTEINTES	OBSERVATIONS
ECENE	1919	SENEGAL	Cutanée	
LANCHARD et EFRON	1922	BRAZZAVILLE	Cutanée	Européen
RIMT	1936	AFRIQUE	Cutanée	Adulte homme
ATANEI ERVREN	1944	MALI	Cutanée	26 ans
ERVREN	1946	MALI	Cutanée osseuse puis généralisée	15 ans
RIESSER ELVOYE	1947	SENEGAL	Cutanée puis généralisée	
UCAN	1947	GHANA	Papules	Mineur 65 ans homme
UCAN	1947	A.O.F.	Viscérales	
UCAN et ABORY	1947	REP. CONGO KIN.	Cutanées	
ABLET et oll.	1949		Viscérales	25 ans
ONCHERE	1949	DAKAR	Pulmonaire	
ONCHERE	1949	DAKAR	Cutanée	

- Ces cas dont le diagnostic mycologic d'espèces n'a pas été fait, ne figurent pas dans la répartition géographique et dans l'histogramme des âges.

2 - Deux cas d'histoplasmose africaine ont été récemment observés à Paris. Une étude de ces cas va permettre de montrer dans quelle mesure le caractère polymorphe des lésions et leur emprunt à la sémiologie de la tuberculose peuvent tromper le praticien et faire errer le diagnostic.

21 - Le premier cas rapporté fut diagnostiqué dans le service du Professeur MACREZ à l'Hôpital Saint-Louis.

HISTOIRE DE LA MALADIE

SEC ... FAD ... âgé de 37 ans est originaire du Mali de la région de Kayes où il était cultivateur.

Il arrive en France en juin 1967 ; on ne retrouve aucune trace d'examen médical pratiqué à son arrivée, il était apparemment en bonne santé.

Le 23 juillet, il est hospitalisé à l'hôpital Saint-Louis pour un syndrome infectieux avec polyadénopathies douloureuses.

211 - A son entrée il présente :

- un syndrome infectieux avec fièvre à 40 ° et sueurs profuses [1] (paradoxalement, son état général est bien conservé)
- des adénopathies douloureuses.
- les ganglions cervicaux, les premiers apparus, sont volumineux, les ganglions sous-maxillaires, de la taille d'une olive à celle d'une noix, sont les plus atteints. L'un d'eux est fistulisé.
- les chaînes, occipitale, jugulaire, pétragienne (présentent des hyperplasies plus modérées
- les ganglions inguinaux et cruraux sont atteints ; certains sont en voie de fistulisation.
. on peut noter quelques ganglions axillaires indolores ; les autres aires ganglionnaires sont libres.

N.B. Sur la face antérieure des cuisses il existe une tuméfaction profonde, douloureuse et fluctuante.

212 - L'examen clinique apporte peu de renseignements

. il existe une hépatosplénomégalie modérée
. l'examen pulmonaire est négatif (cuti-réaction -)
. l'appareil génito-urinaire semble sain
. L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

Malgré le caractère inflammatoire des ganglions on évoque une tuberculose.

(1)
Un accès palustre avait été éliminé sur un examen de laboratoire.

213 - Les examens complémentaires ne font qu'apporter la confirmation d'un syndrome infectieux.

- la vitesse de sédimentation est à 130 mm à la 1ère heure
  140 mm à la 2ème heure
- la numération et la formule sanguine montrent :

Hématies 3, 8 millions

Leucocytes 10 400 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles
18 % de lymphocytes
4 % de monocytes

- les hémocultures sur différents milieux restent négatives ; il en est de même pour les recherches de bacille de Koch.

Le traitement tuberculostatique est cependant entrepris, il fait tomber momentanément la fièvre. Au 5ème jour du traitement, la température est remontée à 38°2, et de nouvelles adénopathies apparaissent :

. sur la face externe de la cuisse gauche

. au creux poplité droit.

Dans un prélèvement purulent, sont alors découverts des "éléments ovoïdes à double paroi" avec un noyau central incolore ou marron clair, isolés, en chaînette ou en amas. Cet aspect évoque celui d'une levure.

Le 7 Août sur l'étude d'un ganglion inguinal, le Docteur RIPAULT confirme la présence de levures au sein d'un tissu très remanié contenant des formations épithélioïdes et gigantocellulaires.

Une souche d'Histoplasma-duboisii est isolée sur milieux de SABOURAUD. L'analyse immunoélectrophorétique met en évidence 6 arcs avec l'antigène d'Histoplasma-capsulatum.

214 - Le lymphographie montre

. des ganglions "pathologiques avec des lacunes multiples".

Dans l'ensemble les ganglions atteints ont un aspect hétérogène et il existe une "hyperplasie lymphatique" au niveau des deux chaînes iliaques et au niveau de la partie haute et gauche de la chaîne para-aortique lombaire.

215 - Un examen des localisations préférentielles de l'histoplasmose africaine est entrepris.

. le squelette semble indemne

. les masses crurales ponctionnées révèlent la présence de levures

. l'examen du L.C.R., des urines, des crachats, s'avère négatif

. la moelle osseuse ne révèle rien en dehors d'une plasmocytose élevée.

. il existe des lésions gingivales à germes banaux.

216 - Le traitement spécifique est entrepris le 23 Août 1967 à dose progressive pour atteindre 50 mg / jour le 7 Septembre 1967. Il est poursuivi trois semaines. La dose totale de la première cure étant de 1,26 g.

Un bilan préalable avait révélé une perturbation des tests hépatiques ; une laparoscopie montre une sclérose morcelante du foie, très probablement due à une autre étiologie.

Au cours du traitement, on note :

. une fuite potassique urinaire

. une augmentation du taux de l'urée sanguine

. une altération des cléarances de l'urée et de la créatinine

. une chute du taux d'activité de la prothombine, qui passe de 60 % à 35 %

. l'hypokaliémie est accompagnée d'altération électro-cardiographique qui disparaîtront avec l'arrêt du traitement.

L'état du malade s'améliore rapidement, il devient apyrétique et reprend du poids. Il reste quelques adénopathies petites et très dures ; cependant une seconde cure est faite du 11 Octobre au 18 Novembre, cure motivée par l'apparition d'une masse fluctuante douloureuse dont le pus est riche en Histoplasmes, du coude gauche et d'une adénopathie sus-claviculaire gauche. La dose sera moins forte : 0,925 g. pour la cure.

Le ganglion sus-claviculaire est retiré chirurgicalement. A l'examen anatomopathologique il montre des lésions typiques de l'histoplasmose africaine.

A la lymphographie, on constate une fonte des tumeurs profondes.

Le 14 Décembre, le malade sort sur sa demande.

217 - L'évolution est alors suivie au cours de consultations externes.

En Février 1968 il existe un ganglion carotidien, de la taille d'une noix, mais l'état général est satisfaisant.

En Mars 1968 il y a une reprise de la fièvre et apparition de tuméfaction carotidienne, parotidienne et inguinale gauche.

En Avril 1968 l'état demeure stationnaire.

Le malade est réhospitalisé en Juin 1968 pour une nouvelle cure.

Le 31 Octobre 1968 l'apparition d'un prurit, avec altération de l'état général et de nouvelles adénopathies entraîne une troisième hospitalisation.

Le malade aurait été traité entre temps à CLAUDE-BERNARD par des tuberculostatiques.

L'examen du squelette montre une lyse osseuse de C 6. L'immunoélectrophorèse reste constante à 2 arcs spécifiques.

Il est probable que l'histoplasmose de ce malade continue à évoluer malgré le traitement qui ne fait qu'enrayer les épisodes aigus.
Les manifestations ganglionnaires de cette histoplasmose africaine sont typiques.
Son caractère hyperpyrétique et douloureux l'est beaucoup moins.
Son évolution à rechute permet de la rapprocher d'un cas publié par RENOIRTE et coll. en 1967 ou l'histoplasmose évoluant sur 5 ans nécessita l'injection de 11 g. d'Amphotéricine B en 5 ans avant de permettre d'assister à une stabilisation des lésions supérieure à un an.
Le pronostic lointain de ces formes est difficile à donner et un contrôle rigoureux, malheureusement impraticable, permettrait peut-être de prévenir les rechutes de façon plus efficace.

22 - Le second cas rapporté fut diagnostiqué et traité dans le service du Docteur BLOCH-MICHEL à l'Hôpital Tenon.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 5 Janvier 1968, KAL.. DRA ... Sénégalais de la région de Bakel est adressé dans le service pour une ostéo-arthrite d'allure pottique. L'étiologie envisagée est tuberculeuse.

KAL ... DRA ... âgé de 36 ans était cultivateur au Sénégal où son dernier séjour remonte à 2 ans. Il est employé en France comme manoeuvre.

221 - A son entrée il présente :

- une tuméfaction pré-sternale arrondie de 3 à 4 cm de diamètre, indolore, froide, fluctuante. La peau est saine.
- des douleurs cervicales hautes.

222 - A l'examen

. le rachis cervical est souple mais douloureux

. le reste du squelette est normal

. il n'existe aucune autre lésion articulaire apparente.

A part une légère asthénie, l'état général est bien conservé. Il n'existe aucun signe pulmonaire bien que la cuti soit fortement positive ; l'image thoracique est normale mais on a la notion d'une pneumopathie aigue non diagnostiquée en 1962 et à un examen systématique pratiqué en 1967 on aurait noté une symphyse pleurale des deux bases et une opacité paranchymateuse sus-hilaire droite.

. l'abdomen est souple

. le foie de volume normal, est indolore

. la rate n'est pas palpable

. les fosses lombaires sont souples et l'examen génito-urinaire est normal

. les aires ganglionnaires sont libres

. l'examen neurologique n'apporte aucun renseignement

. la température est normale

. la tension artérielle à 11 - 6

223 - Les examens complémentaires n'apportent pas d'indication étiologique.

- la vitesse de sédimentation est augmentée de façon modérée :

  38 à la 1ère heure

  72 à la 2ème heure

- la numération et formule sanguine :

. hématies 4,6 millions

. leucocytes 6 400 avec : 55 % de polynucléaires neutrophiles
6 % id. éosinophiles
32 % lymphocytes
7 % monocytes

- tous les examens entreprise pour mettre en évidence le bacille de Koch restent négatifs.
- une ponction de l'abcès froid est faite, elle ramène un pus épais, grumeleux et bactériologiquement stérile.

224 - La radiographie osseuse montre :
- une érosion floue mal limitée en regard de la lésion sur la table externe du manubrium sternal.
- la rachis est normal mais la tomographie de la région cervicale révèle à 8, 9 et 10 cm une modification de la trame osseuse avec flou articulaire et pincement de l'interligne occipito-atloïdienne à gauche.

Malgré l'absence de confirmation bactériologique, un traitement antituberculeux est entrepris alors qu'une intervention est envisagée.
- la lésion sternale est curetée.
- l'abcès froid est vidé.
- la lésion sous occipitale, peu évoluée, est respectée.

La suite de l'intervention est caractérisée par une absence de cicatrisation malgré l'apport de tuberculo-statiques par voie générale et locale.
L'examen anatomo-pathologique modifie alors le diagnostic envisagé.
L'examen de la pièce histologique montre une disparition totale du tissu osseux, remplacé par un tissu granulomateux, inflammatoire, contenant de nombreuses plasmodes et des "éléments à cuticule non colorée, d'aspect réfringent à noyau ovalaire et petites vacuoles aux extrémités".
Ces éléments inclus dans des cellules géantes évoquent une lésion fungique.
Ils sont bien colorés par la technique de Hotchkiss Mac Manus.
De nouveaux prélèvements sont effectués au niveau de la plaie opératoire et sont mis en culture sur différents milieux ; en quinze jours sur gélose au sang à 37 ° une souche d'Histoplasma est isolée. L'étude approfondie de cette culture permet de la déterminer ; il s'agit de Histoplasma duboisii.
Deux I.D.R. l'histoplasmine sont faites :
à la 48 ème heure on note une réponse positive pour le test fait à partir d'une souche d'H. duboisii.

Le second test fait à partir d'une souche de H. capsulatum reste négatif.

L'immunoélectrophorèse pratiquée avec deux souches différentes d'H.duboisii montre :

Le 11 Février 1968 — 2 arcs spécifiques d'H. duboisii

Le 22 Février 1968 — 2 arcs spécifiques

Le 21 Mars 1968 — 3 arcs spécifiques

(Le malade est ici sous traitement spécifique

L'immunofluorescence est moins significative.

Le 15 Février 1968, les résultats sont les suivants :

Dilution	H. duboisii	H. capsulatum
1/10	+++	+
1/20	++	+
1/40	+	+
1/80	-	-

Le traitement par l'amphotéricine B est envisagé, un bilan rénal, cardiaque et hépatique est effectué.

Le 13 Février 1968 l'ionogramme sanguin est normal (avant le traitement)

		meq/l
Na gr/l	3,29	143
K mg/l	140	3,6
Cl 9/°	3,55	100
RA vol %	65	29

Le 14 Février 1968

la cléarance de l'urée

1) Vol 50 — débit minuté 0,13 — concentration 12,5 — épuration minute 42

2) vol 375 — débit minuté 6,20 — concentration 2,8 — épuration minute 75

Les examens hépatiques sont sensiblement normaux.

l'E.C.G. ne révèle aucune anomalie.

L'amphotéricine B est commencée le 14 février 1968.

Elle sera continuée jusqu'au 11 Mars 1968, la dose totale injectée étant de 760 mg.

Le malade présente quelques troubles mais l'interruption des perfusions n'est pas justifiée.

- frisson et fièvre au moment des perfusions
- vomissements et anorexie
- céphalée

Les tests hépatiques sont légèrement perturbés au cours du traitement mais reviendront à la normale.

L'urée sanguine montera également jusqu'à 1,10 g/l le 15 Mars 1968.

L'ionogramme urinaire se décompose comme suit :

	meq/l	meq/24 h
Na	48	57
K	16	10
cl	55	66

l'urée urinaire est alors de 15,50 g./l

la créatinine de 23 mg/l

l'ionogramme sanguin est à peine modifié.

la fuite urinaire du potassium est restée très modeste.

L'évolution immédiate de la maladie est bonne. La plaie se cicatrise et l'état général du malade est excellent.

En Mai 1968 un examen de contrôle semble confirmer la guérison clinique.

Il aurait été intéressant de suivre l'évolution tant clinique qu'immunologique à distance. Malheureusement, nous ne retrouvons pas trace de ce malade depuis Mai 1968.

De cette histoplasmose, relativement limitée et bénigne,

on peut tirer quelques arguments épidémiologiques intéressants.

- l'incubation semble avoir été longue, dans tous les cas supérieurs à deux ans - dernier séjour du malade au Sénégal.
- la porte d'entrée : le malade attribuait sa maladie à des lésions buccales anciennes, une gingivite, mais aucune lésion muqueuse à histoplasme n'a été retrouvée.

L'épisode pulmonaire signalé en 1962 pourrait-il avoir une signification ?

Il est difficile de l'affirmer.

3 - Si nous rapprochons ces deux cas d'histoplasmose, le premier point commun qui apparaît est la similitude du diagnostic envisagé ; la tuberculose. Ce diagnostic est étayé par la clinique d'abord : abcès froids, tumeurs ganglionnaires, tumeurs osseuses, fièvre pour un des malades, par le fait que ces sujets sont des transplantés mais également par le laboratoire : aucun germe banal n'étant retrouvé, on est en droit de suspecter une tuberculose.

La seconde similitude apparaît au cours du traitement par les tuberculostatiques car, à ce moment, une autre étiologie est envisagée et le clinicien reconsidère les données du laboratoire.

Pour ces deux cas, l'examen anatomopathologique a été primordial évoquant la possibilité d'une levurose.

L'histoplasmose confirmée, ce sont alors les différences entre les deux histoires cliniques qui mettent en relief le caractère protéiforme de cette mycose. Un des malades présente une forme monosymptomatique, localisée, malgré une incubation au moins supérieure à deux ans ; l'autre, une forme fébrile avec une altération de l'état général et l'atteinte de plusieurs systèmes : atteinte ganglionnaire, sous-cutanée et tardivement osseuse. Si le succès de l'amphotéricine B est indiscutable, il est tout de même partiel, sa toxicité est un facteur limitatif important.

Bien que l'évolution à distance de l'histoplasmose ne puisse être suivie, tant en Europe qu'en Afrique, il ressort de l'ensemble des cas que nous avons pu colliger, qu'une atteinte monosymptomatique sur un sujet en bon état général est d'un pronostic incomparablement meilleur, ce qui conduit à évoquer l'intérêt d'un dépistage précoce. Depuis deux ans, à l'hôpital Tenon, l'histoplasmose africaine est soupçonnée devant une symptomatologie pseudo-tuberculeuse non convaincante et rebelle au traitement spécifique. Quelques sujets ont présenté des tests sérologiques positifs qui tendent à prouver que le contact avec les histoplasmes semble plus fréquent qu'on ne l'avait soupçonné jusque là.

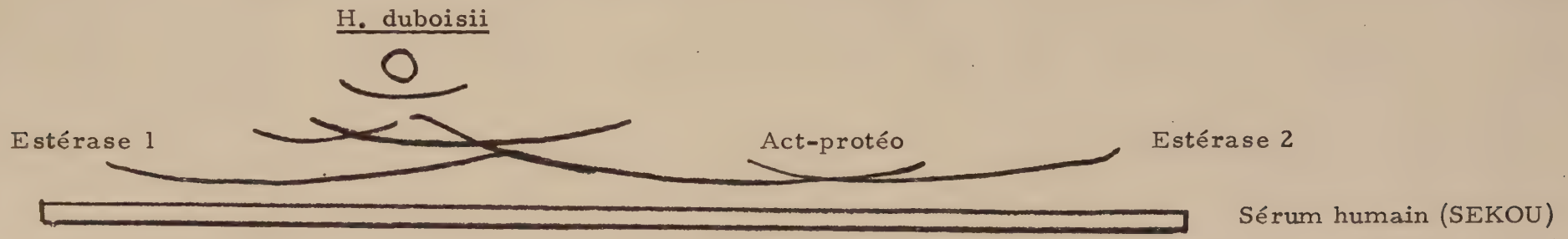
La mise en évidence de précipitines reste trop onéreuse pour être utilisée en dépistage (rappelons d'autre part qu'elles appartiennent à un groupe diminuant rapidement après la phase aiguë de la maladie). Mais l'histoplasmine extraite à partir de plusieurs souches d'H. duboisii reste un bon élément d'enquête épidémiologique et d'orientation clinique (1).

(1)
A l'objection d'une anergie en phase aiguë, on peut répondre que, dans ce cas, une manifestation clinique justifiera une analyse immunoélectrophorétique.

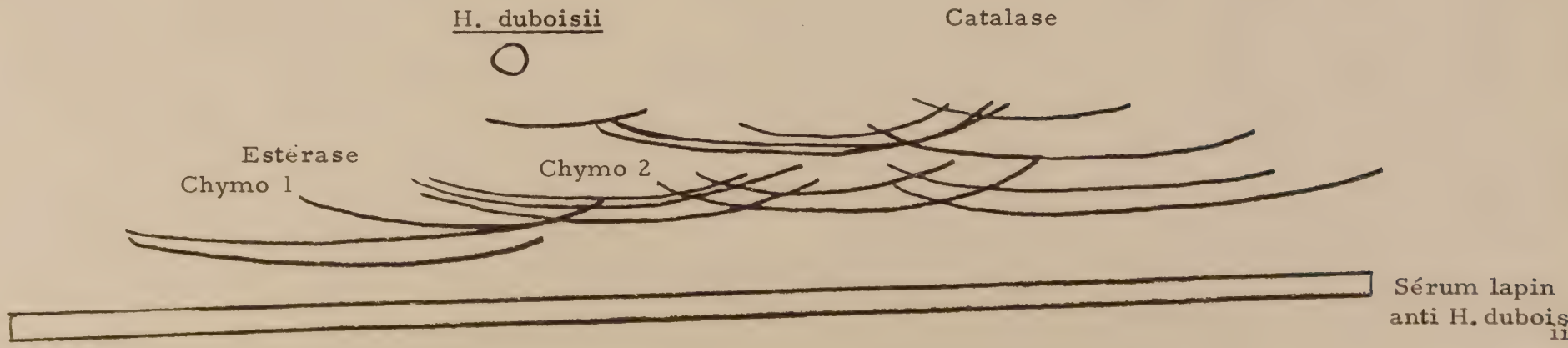
IMMUNOELECTROPHOREGRAMMES inédits

(Communiqués par Monsieur le Professeur J. BIGUET et Melle S. ANDRIEU.
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille)

ANALYSE : immunoélectrophorétique d'un sérum de malade avec de l'extrait antigénique d'H. duboisii



COMPLEXE : enzyme antienzyme objectivé sur l'immunoélectrophorégramme de l'extrait antigénique de H. duboisii, révélé par un sérum anti H. duboisii.



Analyses immunoélectrophorétiques ayant révélé une positivité partielle aux antigènes HISTOPLASMIQUES.

Hôpital Tenon 1969 sq ...

NOM	ORIGINE	IMMUNODIF-FUSION	IMMUNOELECTROPHORESE	OBSERVATIONS
AB ...	SENEGAL		Ag. H. capsulatum nég.	
			Ag. H. duboisii : 1 arc	
BA ... MAL ...	CAMEROUN	1 arc	2 arcs	syndrome pulm.
OK ...	MAURITANIE	1 arc	Ag. H. capsulatum : 1 arc	
			Ag. H. duboisii : 1 arc	tuberculeux
OS ...	MARTINIQUE (séjour Afrique - Militaire:		Ag. H. capsulatum : 2 arcs	syndrome
			Ag. H. duboisii : 1 arc	
IS ...	MALI		Ag. H. capsulatum : 1 arc	le 11.X.69
			Ag. H. duboisii : 1 arc	
			nég.	le 8.12.69
			nég.	le 27.2.70
N MOU ...	7	1 arc	1 arc	
K ...	MAURITANIE	1 arc	Ag. H. duboisii : 1 arc	
			Ag. H. capsulatum : nég.	pulm.
L ...	MAURITANIE	1 arc	1 arc	rhumatisme inflammatoire

N.B. : La quantité de sérum envoyée au Laboratoire limite et explique les réponses parfois incomplètes.

- fait à l'Institut de Parasitologie et de mycologie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille.

CONCLUSION

Mycose exotique, connue depuis un demi-siècle, bien individualisée grâce aux travaux de R. VANBREUSEGHEM (1957), l'histoplasmose africaine se voit actuellement de temps en temps en France, notamment dans les hôpitaux, où arrivent des malades résistant aux traitements courants. Cette affection ressemble en effet de fort près à la tuberculose, mais ne réagit évidemment pas à sa thérapeutique spécifique. Ainsi, de plus en plus, dans certains services, sensibilisés par un ou plusieurs diagnostics antérieurs, l'hypothèse de cette affection est-elle soulevée.

Par bien des côtés, l'épidémiologie de l'histoplasmose reste floue et mérite un complément d'études :

- H. duboisii n'a pas été retrouvé à l'état saprophytique et aucune des hypothèses concernant son mode de pénétration chez l'homme n'a encore été confirmée.
- Les résultats des enquêtes entreprises en zone d'endémie ne sont pas toujours interprétables et il est difficile à l'heure actuelle de les coordonner pour en tirer des arguments valables. Les plus grands progrès faits actuellement dans l'étude de l'histoplasmose sont d'ordre diagnostique et thérapeutique. Comme le montre l'étude des cas ici rapportés, l'apport des examens immunologiques est essentiel dans une maladie aussi protéiforme.

L'amélioration continuelle des antigènes met maintenant à la disposition de l'épidémiologiste des moyens sélectifs d'enquête de masse, elle apporte au pathologiste une spécificité très satisfaisante pour le diagnostic.

L'utilisation des antibiotiques antifungiques (actuellement la seule Amphotéricine B mais d'autres substances sont à l'étude) a totalement modifié le pronostic des formes évolutives de cette mycose.

Les conditions sont donc réunies pour que le diagnostic de cette affection, même s'il demeure rare, doive être évoqué, chez l'africain, devant une symptomatologie semblable à celle de la tuberculose, mais dans laquelle cette étiologie n'apparait pas. Dès lors, en effet, la confirmation est facile, la thérapeutique efficace si elle n'est pas trop tardive. La généralisation de cette attitude doit permettre de réduire le nombre des cas de "tuberculose résistant au traitement" chez l'africain, et par là même abaisser le taux de la mortalité.

1 - ANDRE. M, ORIO. J, DEPOUX. R, DROUHET. E - Histoplasmose africaine à grande forme à localisations osseuses multiples. Evolution favorable après intervention chirurficale et amphotéricine B. Bull. Soc. Path. éxot. 1959, 52, 345,52.

2 - AUDEBAUD. G, MERVILLE. P, LALUQUE. P, DEPOUX. R, Sur le premier cas d'histoplasmose en A. E. F. Bull. Soc. Path. éxot. 1954, 47, 803, 808

3 - BASSET. A, BASSET. M, HOCQUET. P, CAMAIN. R, et GUENUM. C, histoplasmose à forme cutanéee-osseuse Bull. Soc. méd. Afr. noire Lang. franc. 1962 (1) 69-70

4 - BASSET. A, BASSET. M, SERAFINO. X, LARIVIERE. M, HOQUET. P, CAMAIN. R - Histoplasmose à forme sous-cutanée. Bull. Soc. méd. Afr. noire Lang. franc. 1962 (1), 71-79

5 - BASSET. A, BASSET. M, et HOQUET. P, Formes cutanées de l'histoplasmose africaine. Bull. Soc. franc. derm. 1963, 70 (1) 61-64

6 - BAYLET. R, HUBERT, QUENUM. C, Index histoplasmique en A. O. F. Bull. Soc. path. exot. 1958, 51, 582.

7 - BIGUET. J, TRAN VAN KY. P, ANDRIEU. S, et FRUIT. J, Analyses immunoélectrophore des antigènes fongiques et systématiques des champignons. Répercussion pratique sur le diagnostic des mycoses, Mycopath. et mycol. Applic. 1965, 26 (2-3) 241 -. 256.

8 - BIGUET. J, TRAN VAN KY. P, et ANDRIEU. S - L'analyse immunoélectrophorétique des structures antigéniques fungiques, répercussion d'ordre taxonomique et diagnostique. Bull. Soc. Pharm. Nancy 1966 71, 6

9 - BLOCH-MICHEL. H, LANGUEPIN. A, ARISTOFF. H, Mme FAVRE, HOUIN. R, ZISKIND. B, - Diagnostic différentiel inhabituel d'un mal de Pott sous-occipital - Histoplasmose africaine occipito-atloïdienne et sternale - Revue du Rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, 1969, 36, (5), 247 - 53.

10 - BROTTES. H, ETOUNDI ESSOMBA MANY. P, - A propos d'un cas d'histoplasmose osseuse généralisée. Bull. Soc. path. éxot. 1966, 3, 302 - 306.

11 - CAMAIN. R, BERTE. M, KLEPSTAD-SILLONVILLE. F, MAFART. J, VILLASCO. J.A, DROUET. E, - Sept nouveaux cas d'histoplasmose observés en A.O.F. - Bull. Soc. path. éxot. 1958, 51, 83.

12 - CAVE. L, QUERE. M.A, BASSET. A, BODO. J, - des aspects radiologiques d'une histoplasmose généralisée. Ann. radiol. 1965 8 715 - 720.

13 - CLARK. B.M, et GREENWOOD. B.M, - Pulmonary lesion in African histoplasmoses - p. Trop. méd. hyg. 1968 11 (1), 4 - 10

14 - COLLOMB. H, COLOMAR. R, COURSON. B, MARTINO. P, BARTOLO. D, CARAYON. A, - Trois nouveaux cas d'histoplasmose africaine. Bull. Soc. méd. Afr. noire Lang. franc. 1966 3 349 - 359

15 - COLLOMB. H, CAMAIN. R, COURSON. B, QUENUM. C, Paraplégie aigue par ostéolyse avec effondrement dû à un Histoplasma capsulatum (variété duboisii) Bull. Soc. path. éxot. 1962, 55, 735.

16 - DROUET. E, - Sur les histoplasmoses à petite et grande forme à propos de quatre souches d'H. capsulatum et sept souches d'H. duboisii d'isolement récent. Arch. Inst. Pasteur. Tunis 1962, 39, 291, - 308.

17 - DUBOIS. A, VANBREUSEGHEM. R, - L'histoplasmose africaine Bull. Acad. roy. méd. Belg. 1952 17 551 - 564.

18 - GAMET. A, BROTTES. A, CHATAIGNEAU. P, BLOUZON. J, Petites leçons d'humilité à propos des premiers cas d'histoplasmose dépistés au Cameroun. Bull. Soc. path. éxot. 1962, 55, 229 - 232

19 - GENTILINI. M, THERIZOL. M, VACHET. C, Aspects actuels de l'histoplasmose, Le poumon et le coeur. 1964, 20, 297 - 321.

20 - JOHNSTONE. G, Histoplasmoses in Tazania - J. Trop. méd. hyg. 1965, 68, 85 - 91

21 - KLEPSTAD-SILLONVILLE. F, - L'histoplasmose à forme articulaire Rev. chir. orthop. 1958, 44, 445 - 458.

22 - LARSH. W.H, BARTELS. P.A., - Serology of histoplasmasis Mycopath et mycol. appl. 1970, vol. 41 - (1-2) 115 - 131

23 - MACREZ. C, GENTILINI. M, RIPAULT. J, LESCURE. J, ROCHE. A, ZISKIND. B - Forme aigue d'histoplasmose à H. capsulatum variété duboisii chez un africain de race noire transplanté à Paris; Bull. Soc. Méd. Hop. Paris, 1968, 119 (4), 199 - 210.

24 - MAZAUD. R, LITALIEN. F, MIGEON. A, MAYDAT. L, ANDRE. J.L. et Melle NGUYEN THI OANH - Histoplasmose généralisée, premier cas vietnamien - Presse méd. 1963, 74 (5), 246 - 247.

25 - PELLOUX. Y, et BOUFFARD. A - Histoplasmose costale, nouvelle apparition en Afrique de l'ouest - Bull. Soc. méd. Afr. noire Lang. franc. 1963 8 (4) 395 - 396.

26 - PELLOUX. Y, THEVENOT. P, ROBERT. H - L'histoplasmose - Méd. trop. 1965, 25 439 - 456

27 - PIERRARD. J.C - L'histoplasmose pulmonaire - Thèse méd. Paris 1970

28 - QUENUM. C - L'histoplasmose africaine à grande forme - Thèse méd. Paris 1958.

29 - QUENUM. C, LARIVIERE. M, HOCQUET. P, - Histoplasmines et histoplasmose africaine; Bull. Soc. méd. Afr. noire Lang. franc. 1962, 7, 451 - 453.

30 - RENOIRTE. R, MICHAUX. J.L, GATTI. F, VANBREUSEGHEM. R, Nouveaux cas d'histoplasmose africaine et de cryptococcose observés en République Démocratique du Congo. Bull. Acad. roy. Méd. Belg. 1967, 7 (5-6) 465 - 526.

31 - RESSELER. J.J, FARRIOR. H.C, VANBREUSEGHEM. R, Deux nouveaux cas d'histoplasmose à H. duboisii. Ann. Soc. Belg. Méd. Trop. 1962, 42, 801 - 814.

32 - ROBERT. H, PELOUX. Y, BOUFFARD. A, - Histoplasmose costale nouvelle apparition en Afrique de l'Ouest. Bull. Soc. Méd. Afr. noire Lang. franc. 1963, 8, 395 - 396.

33 - SOTGIN. G, MANTOUANI. A, et MAZZONI. A, - Histoplasmosis in Europa. Mycopath. et Mycol. appl. 1970, 40 (1-2) 53 - 74.

34 - VANBREUSEGHEM. R, - Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire, MASSON & Cie 1966.

35 - VANBREUSEGHEM. R, - L'histoplasmose africaine ou histoplasmose causée par H. duboisii. Bull. Acad. Rov. Méd. Belg. 1964 Tome IV (8) 543 - 585.

36 - VANDEPITTE. J, LAMOTTE. J, THYS. A, VANBREUSEGHEM. R, Deuxième cas congolais d'histoplasmose à H. duboisii. Ann. Soc. Belg. méd. trop. 1957, 37, 515 - 528.

37- VAUCELLE. T, Contribution à l'étude immunologique de l'histoplasmose. Thèse pharm. Lille 1969.

38- WOLFENSBERGER. H.R. - Histoplasmose africaine avec atteinte cutanée et pulmonaire.

VU ET PREMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine

de CRETEIL

M. RAPIN ;

VU

Le Président de Thèse

Y.J. GOLVAN.